

## **ДИНАМИКА ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Е. И. Морковин**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

В статье рассмотрена взаимосвязь суточного ритма экскреции метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина — с гемодинамическими и биохимическими показателями у больных метаболическим синдромом на фоне антигипертензивной терапии.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, мелатонин, дислипидемия, антигипертензивная терапия.

## **DYNAMICS OF 6-SULFATOXYMELATONIN EXCRETION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DURING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY**

**E. I. Morkovin**

This article elucidates the interrelation between circadian excretion rhythm of melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin — and hemodynamical and biochemical values in patients with metabolic syndrome during antihypertensive therapy.

*Key words:* metabolic syndrome, melatonin, hyperlipidemia, antihypertensive therapy.

Частота встречаемости ожирения, одной из причин заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, значительно увеличилась в последние десятилетия. Около 30 % жителей планеты страдают избыточным весом, и каждое десятилетие численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается [3, 4]. Несмотря на то, что в качестве причин ожирения наиболее часто называют неправильное питание и сниженную физическую активность, нельзя также отрицать роль многочисленных изменений в образе жизни, влияющих на естественные биологические ритмы человека [10]. Система циркадианных биоритмов управляет множеством физиологических процессов и ее нарушения связаны с рядом заболеваний, включающих метаболический синдром (МС), гипертоническую болезнь и сахарный диабет типа 2. Центром, регулирующим биоритмы, является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, задающее ритмы другим областям мозга и большинству периферических тканей при помощи мелатонина, являющегося гормоном-посредником, синтезирующимся в эпифизе [2, 8]. Изменения в его секреции связаны с множеством патологий, одной из которых является МС [9]. В то же время известна протективная роль мелатонина при ожирении: он способен регулировать массу тела, стимулируя липолиз и теплопродукцию, снижать потребление пищи, гликемию и улучшать липидный профиль, замедляя развитие атеросклероза посредством изменения процессов окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [1, 2]. Изменения в секреции мелатонина у больных с МС могут играть значительную роль как в патогенезе, так и в прогрессировании заболевания, поэтому их оценка

с диагностических позиций представляется крайне актуальной в оптимизации терапии этого патологического состояния.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Улучшение результатов лечения больных с МС, с предварительным изучением взаимосвязи метаболизма мелатонина с липидным профилем и уровнем артериального давления, для разработки неинвазивной диагностической методики, направленной на оптимизацию лечения данной категории больных.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании участвовало 77 пациентов с МС (53,25 % мужчин, 46,75 % женщин, средний возраст  $(31,11 \pm 6,93)$  лет, объем талии (ОТ)  $(99,16 \pm 6,86)$  см, индекс массы тела (ИМТ)  $(30,36 \pm 2,22)$  кг/м<sup>2</sup>) и 12 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст  $(36,5 \pm 7,95)$  лет, ОТ  $(80,67 \pm 5,33)$  см, ИМТ  $(23,82 \pm 1,85)$  кг/м<sup>2</sup>). По ИМТ больные были разделены на две категории: А — больные с избыточной массой тела (63,4 % мужчин, 36,6 % женщин, средний возраст  $(38,19 \pm 7,23)$  лет, ОТ  $(94,97 \pm 3,95)$  см, ИМТ  $(28,48 \pm 0,69)$  кг/м<sup>2</sup>); Б — больные с ожирением I степени (41,7 % мужчин, 58,3 % женщин, средний возраст  $(40,17 \pm 6,53)$  лет, ОТ  $(103,92 \pm 6,36)$  см, ИМТ  $(32,49 \pm 1,17)$  кг/м<sup>2</sup>).

После включения в исследование и разделения по категориям все больные были рандомизированы и разделены на четыре группы в соответствии со схемой терапии: 1) бисопролол (Конкор®, Merck (Германия), 5 мг/сут) + лизиноприл (Диротон®, Gedeon Richter (Венгрия), 10 мг/сут); 2) бисопролол (5 мг/сут) + ло-

зартан (Лориста®, КРКА-Рус (Россия), 25 мг/сут); 3) метопролол (Беталок® 30К, Astra Zeneca (Швеция), 25 мг/сут) + лизиноприл (10 мг/сут); 4) метопролол (25 мг/сут) + лозартан (25 мг/сут).

Больным с ожирением I степени и дислипидемией дополнительно был назначен аторвастатин (Аторис®, KRKA (Словения), 20 мг/сут).

6-сульфатоксимелатонин (6-СМТ) представляет собой основной метаболит мелатонина, экскретируемый с мочой [7]. Определение его концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BUHLMANN EK-M6S (BUHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа, объем записывался, и для дальнейшего исследования отбирались пробы объемом в 5 мл.

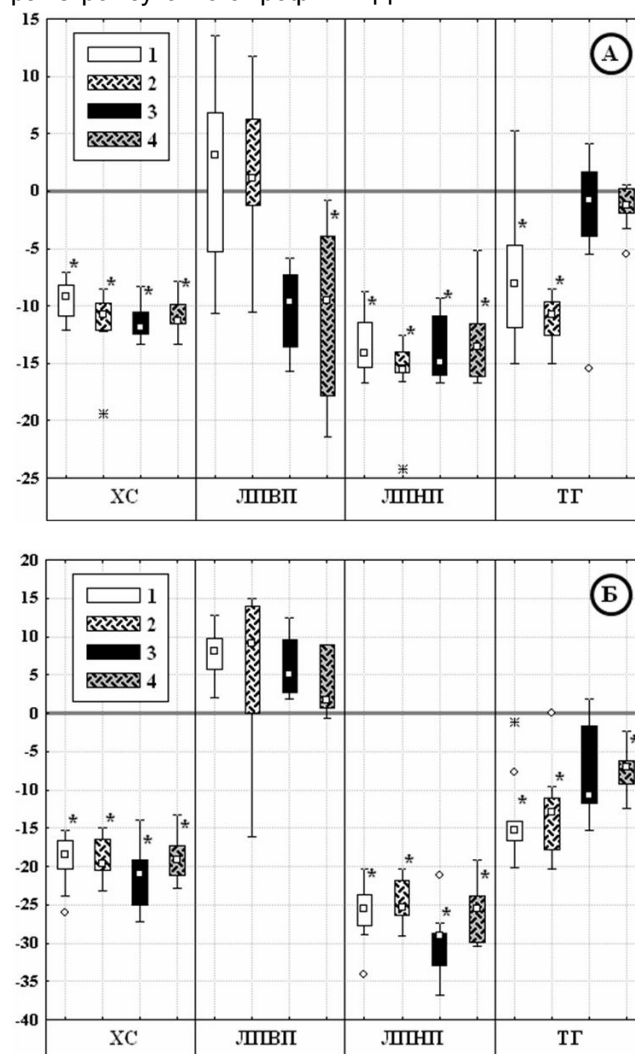
Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2003, Statsoft Statistica 8.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался *t*-критерий Стьюдента, а для непараметрических выборок — *U*-критерий Манна-Уитни; *W*-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вне зависимости от схемы терапии между группами больных внутри одной категории результаты лечения оказались сопоставимы. В группах, получавших бисопролол, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое АД (ДАД) достоверно снизились на 10,69 и 11,11 % соответственно, а в группах на метопрололе — на 10,81 и 9,57 % соответственно при несколько более высоком проценте достижения центрального артериального давления (ЦАД) у последнего.

В то же время у больных, получавших метопролол как в комбинации с лизиноприлом, так и с лозартаном, концентрация ЛП высокой плотности (ЛПВП) понизились более чем на 9,5 %, а в группах, дополнительно принимавших аторвастатин, прирост этой фракции холестерина снизился более чем в два раза (рис. 1), что, в целом, согласуется с литературными данными [6]. С другой стороны, назначение бисопролола не имело подобных последствий; более того, его прием сопровождался достоверным снижением индекса атерогенности от 16,21 до 28,63 % и концентрации триглицерида (ТГ) от 10,49 до 14,65 % в исследуемых группах. Таким образом, использование бисопролола в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами оказалось более предпочтительным по влиянию на показатели липидного профиля по сравнению с метопрололом, что особенно важно у пациентов с дислипидемией. При этом по уровню контроля АД наиболее действенной оказа-

лась комбинация бисопролола с лизиноприлом, вызвавшая достоверные изменения клинически значимых параметров суточного профиля АД.



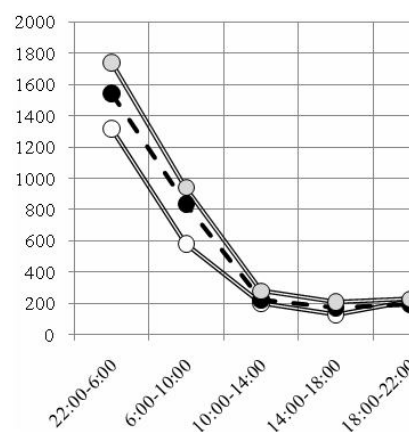
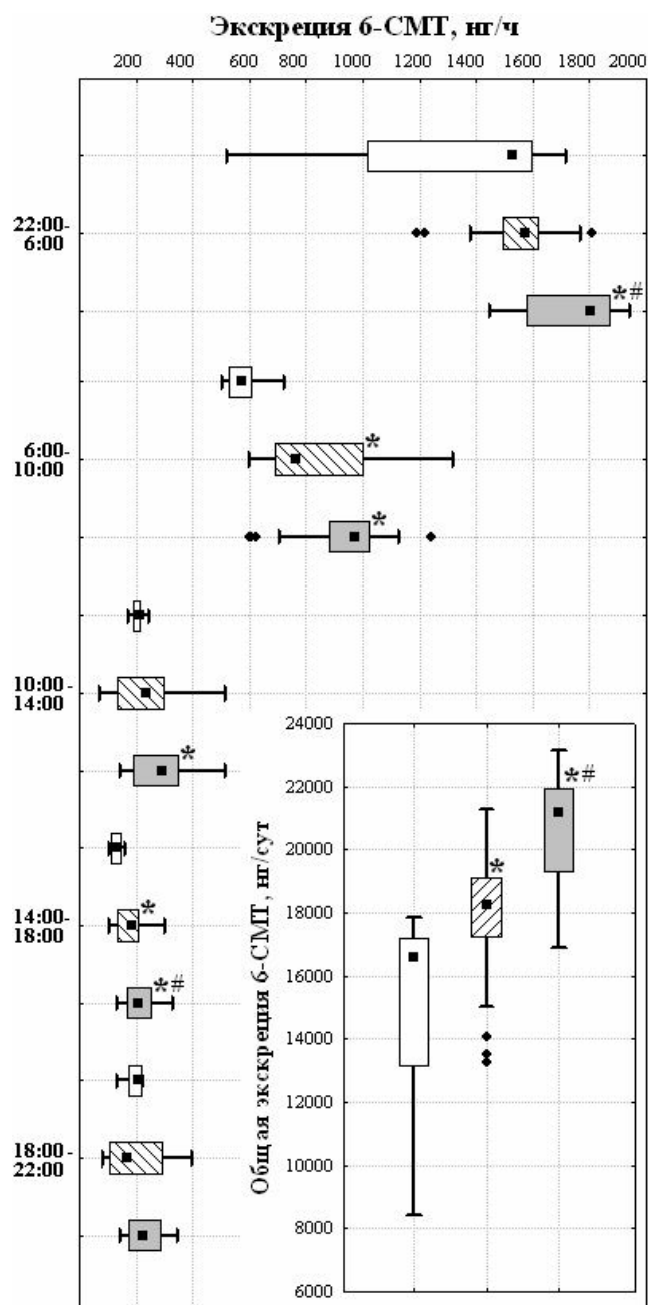
Данные представлены в % от исходных значений; А — больные с избыточной массой тела; Б — больные с ожирением I степени, получавшие аторвастатин; 1 — бисопролол + лизиноприл; 2 — бисопролол + лозартан; 3 — метопролол + лизиноприл; 4 — метопролол + лозартан; \*достоверные различия с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Влияние терапии на липидный профиль у больных с МС

Выраженный суточный ритм экскреции 6-СМТ был обнаружен у всех участников исследования: пик приходился на ночные часы (рис. 2), после чего происходило довольно быстрое снижение до 11—16 % от исходной величины с минимальными значениями в 14:00 — 18:00. В то же время исходная экскреция 6-СМТ в ночные и утренние часы у пациентов была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Эти изменения связаны с ожирением и дислипидемией, что подтверждается найденными корреляционными

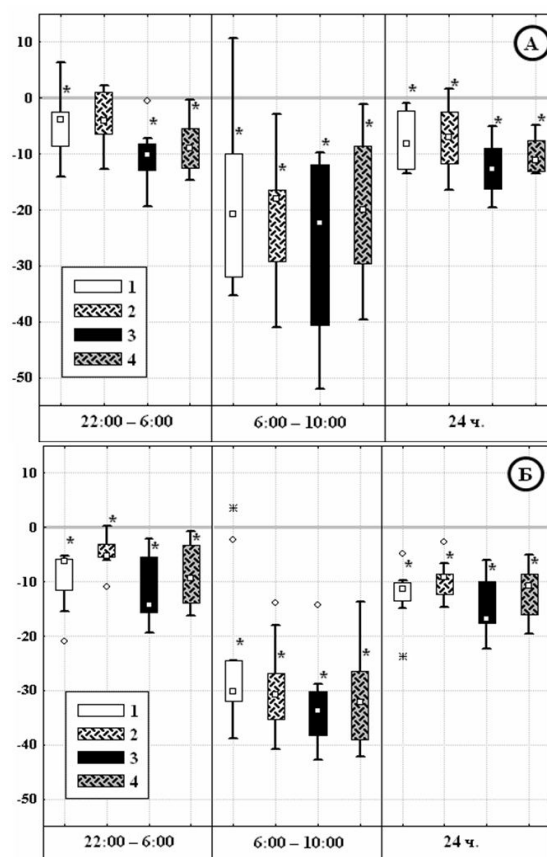
взаимосвязями между показателями экскреции 6-СМТ и ИМТ ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), уровнями утренней экскреции 6-СМТ и общего холестерина ( $r = 0,589$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПНП ( $r = 0,618$ ,  $p < 0,001$ ), ТГ ( $r = 0,437$ ,  $p < 0,001$ ) и уровнями ночной экскреции 6-СМТ и ЛПНП ( $r = 0,469$ ,  $p < 0,001$ ).

Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы способны снижать синтез мелатонина [2, 7]. В целом, это подтвердилось и в нашем исследовании: через четыре недели экскреция 6-СМТ во всех группах достоверно снизилась (рис. 3). Важно заметить, что у больных с ожирением I степени изменения были несколько более выраженными, что связано, в первую очередь, с улучшением липидного профиля и функций эндотелия аторвастатином [3, 5].



Белым цветом отмечены здоровые добровольцы, черным цветом или штриховкой — больные с избыточной массой тела (категория А), серым цветом — больные с ожирением I степени (категория Б); \*достоверные различия с показателями здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ); #достоверные различия между категориями ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Параметры экскреции 6-СМТ (курящие исключены)



Данные представлены в % от исходных значений; А — больные с избыточной массой тела; Б — больные с ожирением I степени, получавшие аторвастатин; 1 — бисопролол + лизиноприл; 2 — бисопролол + лозартан; 3 — метопролол + лизиноприл; 4 — метопролол + лозартан; \*достоверные различия с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Влияние терапии на экскрецию 6-СМТ у больных с МС

Максимальное снижение экскреции 6-СМТ наблюдалось в группах, принимавших метопролол, что может быть связано с его высокой липофильностью и способностью проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [3]. Наименьшее влияние на экскрецию 6-СМТ оказывала терапия бисопрололом в комбинациях с лозартаном и лизиноприлом, что в совокупности с более благоприятным влиянием на липидный профиль и хорошим контролем АД делает их наиболее предпочтительными для лечения больных с МС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные значения экскреции 6-СМТ в ночные и ранние утренние часы у больных с МС могут рассматриваться в качестве маркера метаболических нарушений. Увеличение синтеза мелатонина при МС связано с включением компенсаторных механизмов, поэтому в терапии этого состояния предпочтение должно отдаваться схемам, оказывающим наименьшее влияние на экскрецию метаболита мелатонина 6-СМТ. В нашем исследовании такими схемами стали комбинации бисопролола (5 мг/сут) с лизиноприлом (10 мг/сут) и лозартаном (25 мг/сут), что в совокупности с более благоприятным влиянием на липидный профиль и хорошим контролем АД делает их наиболее предпочтительными для лечения больных с МС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб.: Издательство «Система», 2007. — 40 с.
2. Арушанян Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков. — Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005. — 576 с.
3. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
4. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (II пересмотр). — М., 2009. — 22 с.
5. Стаценко М. Е., Землянская М. М. // Сахарный диабет. — 2007. — Вып. 2. — С. 39—45.
6. Тарасов А. А., Манешина О. А. // Вестник ВолГМУ. — 2008. — Вып. 1(25). — С. 75—76.
7. Arendt J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 20. — P. 1166—1173.
8. Bartness T. J., et al. // Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 227. — P. 363—376.
9. Mantele S., Otway D. T., et al. // PLoS ONE — 2012. — Vol. 7 (5) — e37123.
10. Patel S. R., Hu F. B. // Obesity (Silver Spring). — 2008. — Vol. 3. — P. 643—653.

## Контактная информация

**Морковин Евгений Игоревич** — ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: e.i.morkovin@gmail.com

УДК 616.8–009.7:616.711

## КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

**А. Е. Барулин**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики*

Донозологическая диагностика болевых синдромов является одной из наиболее важных проблем современной вертебронеурологии. Диагностика должна быть экспрессивной, неинвазивной, обоснованной. В работе представлены новые диагностические подходы к определению причин формирования алгических проявлений.

**Ключевые слова:** донозологическая диагностика, дорсопатия, боль.

## A COMPLEX METHOD FOR ASSESSING RISK FACTORS OF VERTEBRAL PATHOLOGY

**A. E. Barulin**

Prenosological diagnosis of pain syndrome is one of the most important problems of modern vertebroneurology. Diagnosis should be expressive, non-invasive, well-founded. The paper presents new diagnostic approaches to determining the causes of pain syndrome development.

**Key words:** dorsiopathy, pain, prenosological diagnosis.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах боли в спине достигли размеров неинфекционной эпидемии, что в

большинстве случаев связано с возрастающими нагрузками на человека. По статистике, этот симптом занимает второе место в структуре причин временной утраты тру-